

# モノクロタリン肺高血圧の発症機序における好中球及び好中球遊走化因子LTB<sub>4</sub>、の動態、役割に関する研究

著者	田畑 俊治
号	1389
発行年	1997
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21436">http://hdl.handle.net/10097/21436</a>

氏 名（本籍）                      た                      ば                      と                      は  
   田                      畑                      俊                      治

学 位 の 種 類                      博                      士                      （ 医                      学 ）

学 位 記 番 号                      医 博 第                      1 3 8 9                      号

学位授与年月日                      平 成                      9                      年                      3                      月                      25                      日

学位授与の条件                      学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻                      東北大学大学院医学系研究科  
   （博士課程）外科学系専攻

学 位 論 文 題 目                      モノクロタリン肺高血圧の発症機序における好中  
   球及び好中球遊走化因子 LTB<sub>4</sub> の動態，役割に関  
   する研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員                      教授 藤 村 重 文                      教授 佐々木 英 忠

教授 白 土 邦 男

## 論 文 内 容 要 旨

ARDS や膠原病, 肺線維症などの慢性炎症後に時に招来される肺高血圧症は予後不良な疾患である。その本態は肺動脈中膜肥厚を主体とする肺血管再構築にあると考えられているが, その発症機序は不明であり, その機序の解明が急がれている。

本論文は人の肺高血圧症の病態に類似するラットモノクロタリン (MCT) 肺高血圧モデルを用い, この成立機序における好中球及び好中球遊走化因子  $LTB_4$  の動態, 役割を知ることによって肺高血圧症の機序解明の一助とするものである。

実験は MCT を投与したラットを用い, *in vivo* での肺動脈圧測定, 摘出心の右室壁重量/(左室+中隔壁重量) 比測定による右室肥大の評価, 肺組織標本を用いた筋性肺動脈の形態学的解析, 肺への好中球集積の指標であるミエロペロキシダーゼ (MPO) の肺組織での測定, EIA 法を用いた血漿, 肺組織, BAL 液中の  $LTB_4$  の測定, 肺水腫の指標として肺湿乾燥重量比及び BAL 液中の蛋白濃度の測定など, 多岐にわたる手法を用いて施行, 以下の成績が得られた。

1) MCT 投与直後に血漿中  $LTB_4$  濃度が上昇し, 3 日後には肺組織 MPO 値及び  $LTB_4$  濃度の上昇が認められ, それに引き続いて肺水腫が生じた。

さらに, 投与約 3 週間後には肺動脈中膜肥厚を伴った肺高血圧及び右室肥大が招来された。

2) MCT 投与 3 日後の肺への好中球の集積や 5~7 日後の肺水腫及び約 3 週間後の肺高血圧及び右室肥大の招来は特異的  $LTB_4$  受容体拮抗薬 ONO4057 の連日投与により, 有意に抑制された。また, 肺高血圧及び右室肥大の招来は, ONO4057 のはじめの 1 週間連日投与によっても 3 週間投与と同様に抑制された。

3) さらに肺水腫, 肺高血圧及び右室肥大の招来は, Vinblastine または抗好中球抗体 RP-3 を用いた早期の好中球数減少によっても有意に抑制された。

以上の実験成績から, MCT 投与後早期に惹起される  $LTB_4$  産生増大,  $LTB_4$  による肺への好中球集積, そして好中球による肺水腫が慢性期肺高血圧の招来及び憎悪に重要な役割を演じていることが明らかとされた。

本研究は, 外科手術後や敗血症時に招来される ARDS における肺水腫から肺線維化さらには肺高血圧に至る機序の解明において重要なヒントになるだけでなく, 治療時期の重要性を再認識させる極めて重要な研究と言える。よって本論文は, 学位授与に値するものと認められる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

敗血症などの全身性炎症反応症候群 (Systemic inflammatory response syndrome ; SIRS) に伴う肺血管内皮傷害, 肺水腫は, その経過中, 肺線維化や肺高血圧症をもたらす予後不良の疾患である。本論文は, その機序の一端の解明のため, 肺の炎症後に慢性期肺高血圧症を呈してくるラットモノクロタリン (MCT) モデルを用い, 好中球及び好中球遊走化因子のひとつである  $LTB_4$  に着目し, その発症機序への関与について検討したものである。

実験は, MCT 投与ラットの, 肺組織, 血液中, 気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中の  $LTB_4$ , および好中球の経時的変化の観察, 肺湿乾燥重量比 (W/D) による肺水腫の評価, in vivo での肺動脈圧測定, 摘出心の右室壁重量/(左室+中隔壁重量比) 測定による右室肥大の評価, 肺組織標本を用いた筋性肺動脈の形態学的解析, さらに特異的  $LTB_4$  受容体拮抗薬 (ONO4057, SM15178) や Vinblastine, 抗好中球抗体を用いた  $LTB_4$  および好中球の意義の解明など, 多岐にわたる手法を用いて施行, 以下の成績が得られた。

1) MCT ラットでは, 極く早期に血漿中  $LTB_4$  が上昇し, 次いで肺組織中, BAL 液中の  $LTB_4$  が上昇する。

2) MCT 投与後早期 (1 週間以内) に, 末梢血好中球数の減少及び肺組織ミエロペロキシダーゼ (MPO) 値の上昇 (肺への好中球集積), 肺 W/D 比の上昇, BAL 液中の好中球数, 蛋白濃度の上昇が惹起される (肺血管透過性亢進による肺水腫の招来)。

3) MCT による肺への好中球集積, 肺水腫は,  $LTB_4$  拮抗薬, あるいは好中球数減少により有意に抑制される。

4) MCT 投与後慢性期 (3 週間後) には肺動脈の中膜肥厚を伴った肺高血圧, 右室肥大が招来されるが, これらの変化は  $LTB_4$  拮抗薬の慢性投与により抑制される。

5) 早期の肺水腫招来の時期のみの  $LTB_4$  拮抗薬投与や, 早期のみ好中球を減少させることにより, 慢性期肺高血圧, 右室肥大, 肺血管再構築を抑制し得る。一方, 肺水腫完成後に  $LTB_4$  拮抗薬を投与しても, 慢性期肺高血圧は抑制し得ない。

以上の実験成績から, MCT 投与後早期に惹起される  $LTB_4$  産生増大,  $LTB_4$  による肺への好中球集積, 好中球の関与する肺水腫招来が慢性期肺高血圧の完成に重要な役割を果たしていることが示された。

本研究は, MCT モデルにおける好中球, および  $LTB_4$  の動態や役割を初めて明らかにしたのみならず, 肺高血圧の成立機序における早期の肺血管内皮傷害, 肺水腫のもつ意義を明確に示した点で画期的なものと言える。また, AROS 後の肺線維化や肺高血圧症発症に対する治療時期や予防法確立の可能性が期待し得, 極めて重要な研究と考えられる。

よって本論文は, 学位授与に値するものと認められる。